

L'action de fortes doses de cortisone dans les poussées aiguës de la leucémie myéloïde chronique

THÈSE

**Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

par

Richard RIBNER

des

Etats-Unis

Thèse N° 2343

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de Médecine interne

FACULTÉ DE MÉDECINE
Directeur : Professeur G. BICKEL

L'action de fortes doses de cortisone dans les poussées aiguës de la leucémie myéloïde chronique

THÈSE

Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Richard RIBNER

des

Etats-Unis

Thèse N° 2343

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956



*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
G. Bickel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 13 décembre 1955.

Le doyen :

Fernand CHATILLON

THÈSE N° 2343

En présentant cette thèse, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon maître, le professeur G. Bickel, pour ses hautes connaissances mises à ma disposition au cours de mes années d'études et le bienveillant intérêt qu'il a témoigné en acceptant de présider cette thèse.

Je remercie également le Docteur Dubois-Ferrière, médecine adjoint à la Faculté de médecine de Genève pour m'avoir proposé le sujet de cette thèse et m'avoir guidé avec tant de compréhension dans l'élaboration de ce travail.

A MA MÈRE.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
I INTRODUCTION	7
LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE	7
II THERAPEUTIQUE (EN DEHORS DES POUSSEES AIGUES)	9
1) La radiothérapie des leucémies	9
2) Les transfusions sanguines	10
3) Chimiothérapie	10
Uréthane	10
Moutardes à l'azote	11
Tri-éthylène-mélatamine (TEM)	11
Myléran 1:4-diméthanesulphonoxybutane	12
Demécolcine (Colcemid)	13
III THERAPEUTIQUE LORS DE POUSSEE LEUCOBLASTIQUE DE LA LEUCEMIE CHRONIQUE	14
6-Mercaptopurine (6-MP)	14
La Cortisone	15
IV PRESENTATION DE CAS ET CONCLUSIONS	17
BIBLIOGRAPHIE	22

I INTRODUCTION

Alors que la leucémie, en tant que syndrome clinique, avait déjà été décrite antérieurement, ce n'est qu'en 1831 que Donné fit dans le cas de Barth, à l'Hôtel-Dieu de Paris, la première description microscopique des cellules sanguines dans la leucémie. En 1845, indépendamment l'un de l'autre, R. Virchow et Hughes Bennet décrivent post mortem la splénomégalie et l'augmentation des globules blancs du sang. La maladie fut nommée leucocytémie par Bennet alors que Virchow introduisit le terme de "leucémie" (24).

Bien que depuis près d'un demi-siècle, des types différents, et de plus en plus nombreux, de leucémie aient été étudiés aussi bien au point de vue clinique qu'au point de vue morphologique, notre ignorance reste entière quant à l'étiologie ou au traitement spécifique de cette affection. Durant ces 12 dernières années, d'importants progrès thérapeutiques, malheureusement non spécifiques, ont cependant été réalisés. Au traitement par les rayons X, à la splénectomie et aux transfusions sanguines, sont venus s'ajouter des produits antimitotiques tels que l'Uréthane, les moutardes à l'azote, le TEM, la 6-Mercaptopurine, le Myléran, le Demecolcine et la Cortisone. On a pu remarquer que si un de ces agents pouvait apporter le soulagement, un meilleur résultat était parfois acquis par une combinaison de divers traitements (7).

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Elle se caractérise par une prolifération maligne et relativement lente d'un des éléments de la série blanche de la moelle, la série myéloïde. Cette hyperplasie des granulocytes qui survient tout d'abord dans la moelle peut s'étendre ensuite à divers organes. La moelle montre une augmentation de la série myéloïde à tous les stades de maturation (mais avec une prédominance des formes jeunes), dont la répercussion sur les mégacaryocytes et les érythrocytes entraînera une thrombocytopénie et une anémie. Les cellules de la série myéloïde se répandent dans le sang et c'est alors que les frottis montrent des formes telles que méta-myélocy-

tes, pro-myélocytes ou myéloblastes, que l'on ne rencontre ordinairement pas en dehors de la moelle. Le tissu myéloïde peut envahir ou proliférer dans le foie ou la rate, provoquant l'augmentation de volume de ces organes.

Dans les formes aleucémiques, on ne trouve pas, dans le torrent sanguin, de cellules anormales en nombre appréciable. Dans la forme splénique de la maladie, la prolifération myéloïde étant surtout limitée à la rate, le patient présentera une image sanguine typique de leucémie myéloïde, associée à une splénomégalie importante et une moelle qui peut être normale.

L'hémogramme se caractérise par une leucocytose allant de 25.000 à 50.000, mais pouvant atteindre un million de globules blancs par mm³. Il s'agit en majorité de neutrophiles, et toutes les formes myéloïdes (rares myéloblastes, myélocytes semi-mûrs et mûrs, et métamyélocytes). Les globules rouges sont réduits en nombre. Une augmentation initiale et passagère des plaquettes sanguines est souvent suivie d'une thrombocytopénie.

L'évolution de la maladie est progressive et son évolution est invariablement fatale. L'exitus survient à la suite d'un affaiblissement et d'une anémie progressive dans les 3 ans après le début clinique. Durant les trois premières années du traitement, les rémissions peuvent être de longue durée. Par la suite, cependant, les rechutes se font de plus en plus fréquentes jusqu'à ce que la thérapeutique perde toute efficacité. Dans la période précédant l'exitus, l'hémogramme traduit une augmentation des granulocytes immatures, en particulier des myéloblastes, et cette constatation doit être considérée comme un élément de pronostic fâcheux au cours de l'évolution d'une leucémie myéloïde chronique (32) (2) (7).

II THERAPEUTIQUE

(EN DEHORS DES POUSSEES AIGUES)

1) La radiothérapie des leucémies

Il est impossible de résumer en quelques lignes une thérapeutique si complexe, car il n'existe pas de technique classique, et quelque peu rigide, applicable aux différents types de leucémie, chaque malade présentant, en général, des réactions qui lui sont propres. Ce sont les résultats des contrôles hématologiques régulièrement répétés qui dirigent les modalités de l'irradiation. La collaboration du radiothérapeute et de l'hématologue s'avère donc indispensable.

Selon un principe éprouvé, la radiothérapie ne doit pas être appliquée à ces patients fébriles, dont la température dépasse 38°5. Pour cette raison, l'on ne doit pas irradier les cas de leucémie aiguë. Dans ces formes, un des dangers étant la diminution du nombre des érythrocytes, les rayons X ne feront qu'aggraver l'érythrocytopenie. C'est surtout chez les sujets atteints de leucémie chronique que les irradiations connaissent une action thérapeutique efficace. En l'absence d'adénopathies, et comme la splénomégalie n'est souvent que secondaire aux fortes réactions myéloïdes, Dubois-Ferrière (13) préconise, au début, la semi-téléradiothérapie plutôt que les irradiations locales. Une ligne horizontale passant par l'ombilic divise le corps en deux moitiés alternativement irradiées. On attache une importance toute particulière à l'irradiation du tissu médullaire des membres. Le malade est en général soumis à une séance tous les 4 à 5 jours. La distance focale est de 150 à 200 cm., et la dose de 20r au début, peut être augmentée ou diminuée selon la réaction du patient. Les formes récentes réagissent mieux que les anciennes. Le rythme des séances doit être ralenti lorsque les leucocytes atteignent le chiffre de 20.000 par mm³. Les formes cellulaires immatures présentent une sensibilité plus grande aux rayons X que les formes normales. Cependant, certains cas de leucémie myéloïde réagissent mal à la semi-téléradiothérapie et l'on obtient alors de meilleurs résultats par l'irradiation directe de la rate.

En définitive, deux faits doivent être soulignés: 1) La radiothérapie d'entretien, surtout favorable lors de leucémies myéloïdes chroniques, consiste à administrer des doses de 5r deux fois par mois en téléradiothérapie. Cette dose peut être augmentée à 10r si elle s'avère être insuffisante. 2) Le phosphore radioactif ne remplace pas la radiothérapie. Son efficacité n'est ni supérieure, ni inférieure. En fait, ces deux traitements se complètent et doivent être employés alternativement. Ainsi, lorsque l'effet de l'un s'épuise, l'autre pourra encore être capable de produire un effet thérapeutique favorable (1) (21) (22) (23).

2) Les transfusions sanguines

Dans une étude groupant 60 cas de leucémie aiguë, une amélioration de l'état général, une correction de l'anémie, un arrêt des hémorragies et même la guérison des infections résistantes aux antibiotiques, furent constatés après des transfusions sanguines. Simultanément, chez environ la moitié des malades, on notait une réduction ou une disparition de l'hépatomégalie, de la splénomégalie et des adénopathies. Une amélioration hématologique plus ou moins importante survint dans environ 20 % des cas, avec parfois une très notable correction du myélogramme. Chez les sujets bénéficiant d'une rémission réelle, la baisse rapide de la leucocytose était principalement due à une diminution des formes immatures. Les rémissions ne durèrent que 3 semaines à 3 mois. Néanmoins, 2 malades étaient encore en vie après 11 ans. Lors des rechutes, on remarque la diminution considérable de l'efficacité thérapeutique des transfusions sanguines. Pour un malade atteint de leucémie chronique, la transfusion n'est pas indispensable. Il en bénéficiera cependant passagèrement dans les périodes précédant la radiothérapie, ou la phase d'activité de la chimiothérapie, ou encore lorsque, dans la période terminale, tous les autres moyens se sont avérés inefficaces. C'est alors que des transfusions répétées, et de préférence de préparations concentrées de globules rouges, peuvent quelquefois prolonger la vie d'un malade, lui permettant une certaine activité dans un bien-être relatif (4) (14).

3) Chimiothérapie

Expérimentalement on a trouvé que certains produits chimiques ont une action radiomimétique, c'est-à-dire qu'ils agissent sur les cellules tumorales comme le ferait la radiothérapie. Ces produits sont appelés communément cytostatiques "antimitotiques". Parmi les antimitotiques expérimentés, certains sont utilisés couramment pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

Uréthane

Au cours d'études expérimentales sur la croissance des tumeurs, on remarqua que l'Uréthane (éthyle-carbamate) provoquait une leucopénie survenant peut-être par une intervention dans la biosynthèse des nucléotides à la suite d'une compétition avec une amine naturelle (18).

Divers travaux ont confirmé que l'Uréthane possédait un effet leucopénique. Les malades traités ne bénéficient pas tous d'une amélioration clinique. Cependant, chez les 2/3 des leucémies myéloïdes chroniques et le tiers des leucémies lymphoïdes chroniques, une modification appréciable, mais de durée variable, put être relevée. Plus rares sont les malades qui furent soulagés pendant des périodes prolongées. Dans les cas de leucémie aiguë, l'Uréthane est inefficace, bien qu'on puisse assister à une chute de la leucocytose due à une diminution des formes cellulaires les moins différenciées (13).

La dose initiale varie entre 3 à 6 gr. par jour. Le surdosage risque de provoquer une hyperplasie médullaire. Lors de l'administration orale, le taux sanguin maximum est atteint en 1 à 2 heures et le médicament est éliminé en 24 heures. C'est après 10 à 14 jours de traitement que l'on constate une réduction du nombre des granulocytes; il est recommandé de réduire la dose quotidienne initiale dès que l'on note une diminution de 50 % de la leucocytose. Lorsque le chiffre des granulocytes atteint une valeur normale, la posologie doit être réduite à 0,2 à 2 gr. d'Uréthane par jour. Les symptômes toxiques principaux que l'on voit apparaître étant les nausées et l'anorexie, secondaires à une intolérance gastrique, on préconise l'administration du médicament sous forme de tablettes kératinisées (19) (26).

Moutardes à l'azote

Parmi celles-ci, le chlorure de méthyl -bis(chloro-éthyl)-amine a été surtout utilisé dans le traitement des leucémies chroniques. Les moutardes à l'azote, dont l'action ressemble à celle des rayons X, agissent sur les tissus en voie de prolifération. On peut observer, 10 heures après l'injection de moutarde à l'azote, une fragmentation et une atrophie du tissu lymphoïde, la moelle osseuse se tuméfie et les cellules hématopoïétiques montrent des réactions modifiées suivies d'une disparition de l'activité caryocinétique, un appauvrissement progressif de la moelle conduisant enfin à une aplasie médullaire (6).

Les moutardes à l'azote sont administrées par voie intraveineuse à raison de 0,1 mg. par kilo de poids du corps par jour, pendant 2 à 10 jours, lors de leucémie myéloïde chronique et jusqu'à concurrence de 0,4 à 1,0 mg. par kilo. La posologie doit être réglée d'après les réactions de chaque malade. Il est préférable d'utiliser des doses relativement faibles afin de pouvoir prolonger le traitement et d'éviter la leucopénie, la thrombocytopénie et même l'anémie qu'un surdosage risquerait de provoquer. Une thérapeutique d'entretien comporte des doses isolées, de 0,1 à 0,2 mg. par kilo de poids du corps, à des intervalles de 2 à 6 semaines. Les nausées et les vomissements sont signalés comme effets secondaires (16).

Tri-éthylène-mélatamine (TEM)

L'introduction du T.E.M. comme agent chimiothérapique anti-

cancéreux antileucémique provient de sa ressemblance chimique avec les moutardes à l'azote. L'expérimentation montra qu'il existait également une similitude dans le mécanisme d'action. Le T.E.M. a l'avantage de pouvoir être administré per os à des doses totales de 5 à 25 mg. qu'il est assez difficile de préciser et qui varient selon les différentes affections traitées. Il ne produit guère de symptômes gastro-intestinaux à l'exception de faibles nausées et de rares vomissements (21). Dubois-Ferrière (12) a observé l'efficacité du T.E.M. dans les cas de lymphogranulome, de leucémie lymphoïde chronique, de leucémie myéloïde chronique et de leucémie myéloïde subaiguë. Walsh, Pratt, Graham et Zimmerman (30) ont également signalé des résultats favorables obtenus dans la maladie de Hodgkin, la leucémie myéloïde chronique, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome folliculaire, la polycytémie et chez un malade atteint de cancer bronchique. Leurs résultats furent décevants lors de leucémie aiguë, de myélome multiple et de carcinome pancréatique. Le T.E.M. a une action particulièrement toxique sur la moelle qui peut subir une hypoplasie ou même une aplasie. L'examen des fonctions hépatiques pratiqué chez 16 malades ne révéla aucune altération imputable au T.E.M., que ceux-ci recevaient (32).

Myléran 1:4-diméthanesulphonoxybutane

Ce produit préparé par Timmis (17) au Chester Beatty Research Institute fut expérimenté cliniquement au Royal Cancer Institute. Il s'avéra que des doses quotidiennes de 4 à 6 mg. administrées par voie buccale détruisaient les tissus myéloïdes normaux ou anormaux. Cela amena son utilisation dans le traitement de certains cas de leucémie chronique. Ce médicament est préférable aux moutardes à l'azote et aux antagonistes de l'acide folique (aminoptérine) car son action sur les cellules myéloïdes est plus nette et son maniement est plus souple. Ainsi des malades ont pu recevoir 4 mg. par jour pendant plusieurs mois. Une telle posologie amène une chute de la myélopoièse, alors que les lymphocytes et les plaquettes ne sont que peu touchés; de plus, elle n'entraîne guère d'effets secondaires. A plus forte dose, cependant, on constate une thrombocytopénie, des symptômes hémorragiques et l'on risque de causer une dépression médullaire irréversible dont l'apparition peut d'ailleurs n'être que tardive et ne survenir que 6 mois après le traitement. Chez les sujets atteints de leucémie myéloïde chronique, les effets les plus remarquables du Myléran sont : une augmentation du taux de l'hémoglobine, une réduction ou même une disparition des cellules myéloïdes immatures dans le sang, une réduction de la cellularité de la moelle osseuse, une régression de la splénomégalie et une amélioration subjective. Les leucémies myéloïdes aiguës, les leucémies lymphoïdes aiguës, les leucémies monocytaires et les rechutes graves des leucémies chroniques sont réfractaires au Myléran. Ce médicament est présenté sous forme d'un comprimé recouvert de sucre pour l'administration buccale, contenant 2 mg. de substance active. Il ne devrait être employé que chez les malades hospitalisés. Le traitement ambulatoire ne peut être admis que si l'on est assuré de pouvoir procéder à un contrôle hématologique complet hebdomadaire.

Demecolcine (Colcemid)

Il a été tenté d'utiliser la colchicine dans le traitement des leucémies, mais sa haute toxicité a interdit son utilisation clinique. Un nouvel alcaloïde, la Demecolcine, qui réunit des propriétés cytostatiques et une faible toxicité, a été isolé par Reichstein et Santavy (29).

Moeschlin, Meyer et Lichtman (25) en ont décrit l'emploi dans le traitement de la leucémie myéloïde. La posologie quotidienne est de 4 à 5 mg. L'importante chute des granulocytes observée dans 2 cas fut suivie d'une remarquable amélioration de l'état clinique de ces malades. La baisse rapide de la leucocytose et la réduction marquée de la splénomégalie accompagnent une augmentation du nombre des globules rouges, alors que les thrombocytes ne manifestent aucune modification, vont de pair avec une amélioration de l'état général du malade.

III THERAPEUTIQUE LORS DE POUSSEE LEUCOBLASTIQUE DE LA LEUCEMIE CHRONIQUE

Au cours de l'évolution d'une leucémie chronique, une poussée leucoblastique aiguë peut survenir qui annonce dans la règle un exitus prochain. Tout récemment encore nous étions complètement désarmé dans ces cas.

La Cortisone, en doses usuelles, les transfusions massives, les antagonistes de l'acide folique, qui peuvent donner des rémissions dans les leucémies aiguës, sont malheureusement sans effet lors des poussées leucoblastiques terminales des leucémies chroniques.

Un nouveau antimitotique a été découvert il y a quelques années qui est dans de rares cas d'une certaine efficacité dans les poussées leucoblastiques de la leucémie chronique, c'est la 6-Mercaptopurine.

6-Mercaptopurine (6-MP)

La 6-Mercaptopurine est un antagoniste structural de l'adénine, de l'hypoxanthine, bases puriques qui, de même que les bases pyrimidiques, sont des constituants de l'acide nucléique. Jean Bernard et M. Seligman (3) utilisant la 6-MP, ont obtenu des rémissions complètes dans 35 % des leucoses aiguës de l'enfant, des résultats fort médiocres dans les leucoses aiguës de l'adulte, des rémissions satisfaisantes dans certaines leucémies myéloïdes chroniques au stade initial, de remarquables rémissions lors de la très grave transformation de la leucémie myéloïde chronique en leucémie myéloïde aiguë, ainsi que des rémissions des leucémies aiguës devenues résistantes aux autres thérapeutiques (14).

Dubois-Ferrière (9) a constaté l'efficacité du médicament dans la leucémie aiguë de l'adulte comme de l'enfant, il ne l'estime pas indiqué dans le traitement de la leucémie chronique, lui

reconnaissant cependant une certaine valeur en cas de poussée aiguë.

Burchenal et Murphy (5) signalent de rares rémissions chez les adultes souffrant de leucémie aiguë et dans quelques cas elle a permis une rémission temporaire dans le stade précoce ou tardif de la leucémie myéloïde chronique.

Ce médicament est administré per os à la dose de 2,5 mg. par kilo et par jour pendant quelques semaines à 7 mois au plus. Les premières manifestations toxiques sont les nausées, les vomissements, l'anorexie, une dépression médullaire. Une dose excessive entraîne une leucopénie, une anémie, une thrombocytopénie, des hémorragies. L'emploi simultané ou successif des antagonistes de l'acide folique, de la Cortisone et de la 6-MP permet de prolonger d'un an la majorité des leucémies aiguës. Il n'existe pas de résistance croisée entre la 6-MP et les autres médications antileucémiques (9) (5).

La Cortisone

Le traitement des leucémies par les hormones, ACTH et Cortisone, a été inauguré par Pearson et coll., et Farber et coll. (27) (15). Un résumé des recherches pratiquées aux États-Unis d'Amérique montre que chez 80 enfants sur 175 et chez 14 adultes sur 60 atteints de leucémie aiguë, des rémissions cliniques et hématologiques satisfaisantes furent obtenues avec des doses de 300 mg. Ces rémissions se caractérisent par une normalisation de la leucocytose et une très nette amélioration du myélogramme. Elles ne sont cependant que d'une durée assez brève, allant de 1 à 12 semaines (28). Chez l'adulte, cette hormonothérapie ne peut être répétée avec succès alors que chez l'enfant une seconde cure est souvent efficace. Quelques auteurs ont cependant rapporté de rares observations comportant 3 à 4 réponses satisfaisantes consécutives. De même que pour tous les autres agents utilisés dans le traitement de la leucémie, une résistance à la Cortisone apparaît (associée en général à une résistance à l'ACTH ou inversement). Par ailleurs, il ne semble pas y avoir une contre-résistance entre les hormones et les antagonistes de l'acide folique (14) (20).

Dubois-Ferrière (10) a traité 3 enfants et 1 adulte atteints de leucémie aiguë résistante à la Cortisone par l'association de Cortisone et de 6-MP, car la profonde atteinte de l'état général, des syndromes hémorragiques, l'anémie grave et la leucopénie constituaient une contre-indication à un traitement par les antagonistes de l'acide folique. Chez ces 4 malades, une rémission clinique complète fut obtenue, avec amélioration très importante du syndrome hématologique (disparition de la diathèse hémorragique, des infiltrations cutanées, réduction de l'hépto-spléno-mégalie et des adénopathies) sans, cependant, une normalisation complète de la formule sanguine ou du myélogramme. Bien que l'on ne puisse parler de rémission totale, l'importance de l'amélioration enregistrée dans ces cas particulièrement graves mérite de retenir l'attention. Il y a un intérêt certain à combiner Cortisone et 6-MP. En employant

la Cortisone ou les antifoliques seuls, il est possible d'obtenir une bonne rémission dans environ 25 à 30 % des cas de leucémie de l'enfant, alors que l'association cortisone-antifoliques élève ce pourcentage à 50 %. Dans la statistique de Burchenal et coll. (5), la 6-MP permet une rémission chez la moitié des enfants traités. Il est vraisemblable que l'adjonction de Cortisone à la 6-MP améliorera très sensiblement cette proportion.

Récemment, dans la leucémie aiguë de l'adulte, on a essayé des doses très fortes de Cortisone, de 1 gramme à 3 grammes par jour, et on a pu obtenir des rémissions complètes dans certains cas (8).

Dubois-Ferrière et coll. (11) ont traité des leucémies aiguës de l'enfant en associant la 6-MP et la Cortisone à la dose de 3 grammes par jour pendant 8 jours avec rémission complète clinique et hématologique.

On était en droit d'espérer que dans la leucémie myéloïde chronique en poussée leucoblastique, on pourrait obtenir les résultats acquis occasionnellement avec la 6-MP en ajoutant, comme Dubois-Ferrière l'a fait pour les leucémies aiguës, la Cortisone à fortes doses pendant plusieurs jours.

Le cas que nous rapportons illustre l'effet de cette association.

IV PRESENTATION DE CAS ET CONCLUSIONS

En 1953, à 56 ans, le malade se plaint de douleurs dans la fosse iliaque droite et d'une asthénie progressive. Un examen hématologique pratiqué à cette occasion révèle une leucocytose à 140.000, traduisant une leucémie myéloïde. Un traitement par semi-téléradiothérapie puis téléradiothérapie totale permet une stabilisation de l'affection jusqu'en mai 1955 (dose complète 1050 r). Un nouveau traitement radiothérapique effectué entre le 9 et le 18 mai entraîne une adynamie importante, une dyspnée d'effort intense ainsi que des vertiges. La pâleur des téguments augmente et le malade est hospitalisé à la Clinique médicale le 24 mai 1955.

Première poussée aiguë

A l'entrée, l'état général est médiocre. On observe quelques pétéchies et des ecchymoses anciennes. Il n'y a pas d'adénopathie. Le foie est au rebord costal, indolore. La rate est percutable sur 15 cm., palpable, débordant dans la partie médiane du grill costal gauche antérieure. Ses bords sont bosselés, sa consistance est ferme.

Examens de laboratoire : azote total non protéique 33 mg % cc., protides totaux 6,8 mg % cc., acide urique 3,7 mg % cc., cholestérol total 126 mg % cc., icterus index 5., fer sérique 276 gamma., Takata, thymol, formol-gel négatifs, céphaline-cholestérol légèrement positive. Hémogramme à l'entrée : gl. rouges 3.000.000, Hb 61 %, index col. 1,01. Réticulocytes 3 %, normocytes et anisocytose. Gl. blancs 39.900 dont 83,5 % de myéloblastes. Thrombocytes 52.000, temps de saignement 12 min. 35 sec., temps de coagulation 6 min. 45 sec., signe du lacet positif, VS 30-70 mm. A la ponction sternale la moelle est fortement diluée dans le sang et contient presque exclusivement des paraleucoblastes; on n'observe aucune cellule du réticulum et il n'y a pas de mégacaryocytes ni de globules rouges nucléés.

Le patient est traité par de nombreuses transfusions, du Purinéthol (150 mg. par jour du 31.5 au 25.6), de la Cortisone

CORTISONE 300 mg
 PURINETHOL 150 mg
 MYLERAN 4 mg
 TRANSFUSIONS

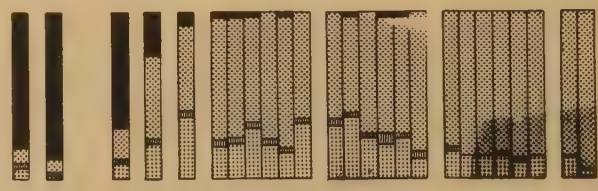
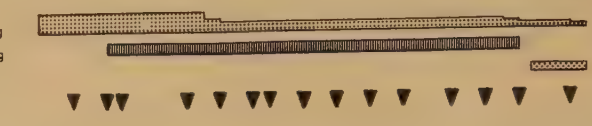
ERYTHROCYTES

THROMBOCYTES
 $\times 10^3$

LEUCOCYTES
 $\times 10^3$

RÉPARTITION
 LEUCOCYTAIRE EN %

MYELOBLASTES
 GRANULOCYTES
 LYMPHOS
 MYELOCYTES



25 mai 30 1 juin 5 10 15 20 25 30 1 juillet 5

(300 mg. par jour du 27.5. au 4.6, 150 mg. par jour du 7.6 au 23.6. puis en doses progressivement décroissantes jusqu'au 19.7.). La leucocytose baisse progressivement jusqu'à 1500 et dès le 21.6. on ne retrouve plus de formes jeunes. La thrombocytopénie se normalise et l'anémie se corrige lentement, 4.050.000 lors de la sortie. Une nouvelle ponction spino-vertébrale permet d'observer une érythropoïèse assez riche, des mégacaryocytes mûrs et picnotiques peu nombreux mais de nombreuses plaquettes. Ce frottis est pauvre en cellules. La rate diminue lentement de volume et n'est plus perceptible que sur 6 cm. Le 24.6. on commence un traitement de Myléran à la dose de 4mg. par jour et à partir du 2.7. le malade présente des poussées fébriles à 39,5° accompagnées d'un érythème purpurique symétrique au niveau des pieds. Cette poussée fébrile est imputée au Myléran, la température redevenant normale après l'arrêt du médicament et les recherches d'une cause infectieuse restent vaines.

Le malade rentre chez lui et jouit d'une très bonne rémission clinique et hématologique jusqu'à la fin du mois d'août. A cette époque réapparaissent les leucoblastes dans son sang périphérique et le nombre des leucocytes passe en quelques jours d'un chiffre normal à plus de 70.000. Aussi le malade est-il à nouveau hospitalisé à la Clinique médicale le 5 septembre 1955.

Deuxième poussée aiguë

A l'examen on constate des adénopathies multiples, de la taille d'une noisette, élastiques, indolentes, mobiles sur les plans profonds et sous le plan superficiel. Ces adénopathies siègent dans les régions cervicales, sus-claviculaires, axillaires, épitrochléennes et inguinales. Pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie.

L'hémogramme (5.9.1955) donne : gl. rouges 4.320.000, Hb 86 %, leucocytes 77.850 dont 66 % de leucoblastes, thrombocytes 115.000. La moelle sternale montre une densité cellulaire marquée avec prédominance presque exclusive de leucoblastes et absence quasi totale de l'érythropoïèse. Diminution forte des mégacaryocytes.

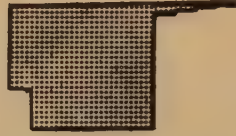
Etant donné qu'il s'agit d'une deuxième poussée leucoblastique aiguë survenant chez un adulte au cours d'une leucémie myéloïde chronique, nous recourrons d'emblée à de très fortes doses de Cortisone, de 3 grammes par jour, associées à la 6-Mercaptopurine (Purinéthol) à raison de 150 mg. par jour.

Le tableau ci-dessous montre l'évolution remarquable des données hématologiques au cours de ce traitement et l'on obtient en 8 jours une normalisation totale de la formule sanguine avec rémission clinique complète. Le traitement par le Purinéthol sera poursuivi encore 15 jours; puis, à la sortie du malade, un traitement d'entretien par le Colcemid "CIBA" est instauré. La rémission clinique et hématologique se poursuit depuis plus de 10 semaines.

PICH. J. 1897 2^e poussée myélobl.

CORTISONE

0
1
2
3-gr



6-MERCAPTOPURINE

10
0



ERYTHROCYTES
 $\times 10^6$

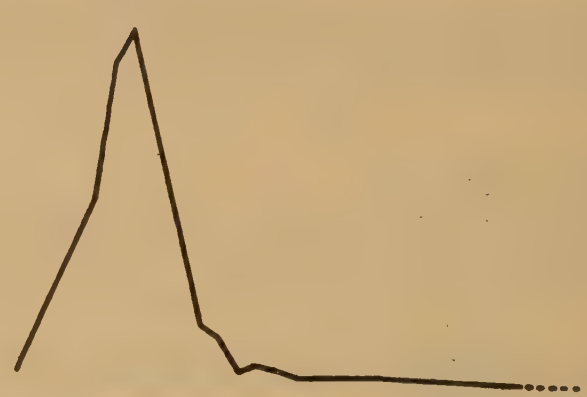
5
4
3



LEUCOCYTES
 $\times 10^3$

9
8
7
6
5
4
3
2
1

moelle
↓ 84% paramyéloblastes



MYÉLOBLASTES



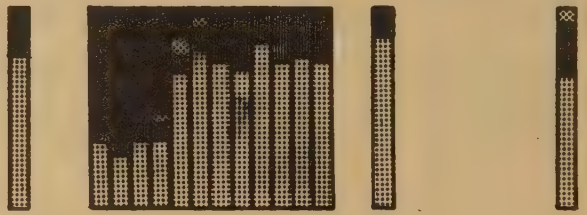
MYÉLOCYTES



LYMPHOS



NEUTROPHILES



22 5 10 15 20 25 2
août septembre novembre

Le traitement à fortes doses de Cortisone a été bien supporté par le malade qui n'a présenté, pendant les premiers jours, que des bourdonnements d'oreilles, une impression de voile devant les yeux, des sensations d'angoisse et une poussée hypertensive à 17/11 cm. Hg corrigée par l'administration de Serpasil. Les troubles subjectifs se sont amendés après 24 heures de traitement. Il n'y a eu aucune modification importante des électrolytes sanguins. La natrémie a passé de 156 à 138 mEq/l. L'acide urique sanguin était de 7 puis de 4 mg %. Le poids a diminué de 58,8 à 53,9 kg. en 11 jours sans augmentation de la diurèse.

Malgré un régime sans sel, la chlorurie passe de 12 à 98 mEq/24 h. et la natrurie de 34 à 101 mEq/24 h. La potassurie augmente de 37 à 97 mEq/24 h. et l'élimination d'acide urique s'accroît de 330 à 1580 mg/24 h.

Conclusions

1. La poussée myéloblastique aiguë survenant à la fin de l'évolution d'une leucémie chronique est dans la règle ininfluencable par la thérapeutique.

2. Les tentatives faites ces dernières années d'enrayer ou de retarder l'échéance de la poussée terminale aiguë par une exsanguino-transfusion ou par des doses habituelles de Cortisone étaient vouées à l'échec.

3. Avec la 6-Mercaptopurine on a pu avoir une certaine influence, passagère et incomplète.

4. L'utilisation de doses massives de Cortisone dans la poussée aiguë des leucémies chroniques a permis d'obtenir des rémissions parfois complètes, cliniques et hématologiques.

5. L'expérience que nous avons à la Clinique médicale de Genève montre que la fréquence et la durée des rémissions augmentent si l'on combine les doses massives de Cortisone à la 6-Mercaptopurine.

6. Le mode d'action des doses massives de Cortisone reste obscur. Il est remarquable de constater combien ces doses énormes sont bien supportées et avec un minimum d'effets secondaires. La durée des traitements à dose quotidienne de 2 à 3 grammes varie suivant les cas de 8 jours à 3 semaines.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- BEAN W.B., SPIES T.E., and VILTER R.W. A note on irradiation sickness, *Am. Jour. Med. Sc.*, 1944, 46, 208.
- 2.- BERNARD J. Maladies du sang. Paris, Flammarion, 1950, 345.
- 3.- BERNARD J. et SELIGMANN M. Le traitement des leucoses par la 6-Mercaptopurine. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 50-51, 2971-2977.
- 4.- BESSIS M. The use of replacement transfusion in diseases other than hemolytic diseases of the newborn. *Blood*. 1949, 4, 324.
- 5.- BURCHENAL J.H., MURPHY M.L., ELLISON R.R., SYKES M.P., TANT C., LEONNE L.A., DARNOFSKY D.A., CRAVER L.F., DARGEON H.W., RHOADS C.P. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood*. 1953, 8, 965.
- 6.- BURCHENAL J.H., MYERS W.P.I., CRAVER L.F., and KARNOFSKY D.A. The nitrogen mustards in the treatment of leukemia. *Cancer*. 1949, 2, 1.
- 7.- CECIL R.L. and LOEB R.F. Textbook of medicine. London, Saunders, 1951, 1036-1050.
- 8.- DELTOUR G., WEINMANN S., BILSKI-PASQUIER G., et BERNARD J. Les effets des doses massives de Cortisone. (Etude du métabolisme et des propriétés biologiques de la Cortisone chez les leucosiques traités par les doses massives de Cortisone). *Sem. Hôp. Paris*, 1955, 20, 1141-1149.
- 9.- DUBOIS-FERRIERE H. Un nouvel agent antileucémique: 6-Mercaptopurine. *Méd. & Hyg.*, 1954, 12, 26-27.
- 10.- DUBOIS-FERRIERE H. Cortisone et 6-Mercaptopurine dans les leucémies aiguës. *Méd. & Hyg.*, 1954, 12, 186-187.
- 11.- DUBOIS-FERRIERE H. Doses massives de Cortisone associée à la 6-Mercaptopurine dans un cas de leucémie aiguë. Rémission complète. *Méd. & Hyg.*, 1955, 13, 318.

- 12.- DUBOIS-FERRIERE H. Considérations sur la pathogénie et le traitement des leucémies (Utilité des traitements associés). Rev. méd. Suisse Rom., 1953, 73, 681-703.
- 13.- DUBOIS-FERRIERE H. Communications personnelles.
- 14.- DUBOIS-FERRIERE H. Problèmes actuels de diagnostic et de traitement des leucémies aiguës. Rev. méd. Suisse Rom., 1955, 75, 422-441.
- 15.- FARBER S., DOWNING V., SCHWACHMAN H., TOCH R., APPELTON R., HEALD F., KING J.P. and FERIOZI D. Proc. 2nd Clinical ACTH conference. Philadelphia, Blakiston, 1951.
- 16.- GELLHORN A. and JONES L.O. Chemotherapy of malignant disease. Am. Jour. Med., 1941, 6, 188.
- 17.- HADDOW A. and TIMMIS G.M. Myleran in the treatment of chronic cyeloid leukemia. Lancet, 1953, 264, 207-208.
- 18.- HADDOW A. and SEXTON W.A. Influence of carbamic esters (Urethanes) on experimental animal tumors. Nature. 1946, 157, 500.
- 19.- HALLGREN B.E. Urethane tolerance tests in leukemia patients. Acta Med. Scandinav., 1950, 243, 984.
- 20.- KINGSLEY-PILLERS E.M., BURCHENAL J.H., ELEIL L.P. and PEARSON O.H. Resistance to Corticotrophin, Cortisone and folic acid antagonists in leukemia. J. Amer. med. Ass., 1952, 148, 187.
- 21.- KARNOFSKY D.A., BURCHENAL J.H., ARMSTEAD G.C., SOUTHAM C.M., BERNSTEIN J.L., CRAVER L.F. and RHOADS C.P. Triethylene melamine. Archives of Internal Medicine, 1951, 87, 477.
- 22.- KREBS C. and BICHEL J. Results of roentgen treatment in chronic myelogenous leucosis. Acta Radiol., 1947, 28, 697.
- 23.- LEUCUTIA T. Irradiation in lymphosarcoma, Hodgkin's disease and leukemia, a statistical analysis. Am. Jour. Med. Sc., 1934, 188, 612.
- 24.- MAJOR R.H. Classic description of disease. Springfield, Thomas, 195.
- 25.- MOESCHLIN S., MEYER H. and LICHTMAN A. Ein neues Colchicumnebenalkaloid (Demecolcin CIBA) als cytostaticum myeloischer Leukämien. Schweiz. Med. Wschr., 1953, 83, 990.
- 26.- OHLER R.L., HOUGHTON J.D. and MOLONEY W.C. Urethane toxi-

city. New England Jour. Med., 1950, 243, 984.

- 27.- PEARSON O.H., ELIEL L.P., RAWSON R.W., DOBRINKER K. and RHOADS C.P. ACTH and Cortisone-induced regression of lymphoid tumors in man. Cancer. 1949, 2, 943.
 - 28.- PEARSON O.H., ELIEL L.P. and TALBOT T.R. Jr. The use of ACTH and Cortisone in neoplastic disease. Bull. N.Y. Acad. Med., 1950, 26, 235.
 - 29.- REICHSTEIN T. and SANTAVY F. Isolierung neuer Stoffe aus dem Samen der Herbstzeitlose Colchicum Autumnal L. Helv. Chim. Acta, 1950, 33, 1606.
 - 30.- WALSH J.R., PRATT P.T., GRAHAM W.E. and ZIMMERMAN H.F. Treatment of leukemia and lymphomata with triethylene melamine. Acta. Haemat., 1954, 11, 329-338.
 - 31.- WILKINSON J.F. and GARDIKAS C. Treatment of leukemia with aminopterin. Lancet, 1951, 260, 325-327.
 - 32.- WINTHROP M.W. Clinical Hematology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1952.
-

